FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Moïse Leibe CZACKIN-TCHATZKINE

Né le 2 juillet 1895 à Odessa (Russie)

L'ADONIDINE INTRA-VEINEUSE

Président : M. le Professeur GILBERT

PARIS.
LES PRESSES MODERNES
45, RUE DE MAUBEUGE, 45

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SÉBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
N...	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM.	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
VELTER	Ophtalmologie

III. AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique

MM.	
RETTERER	Histologie.

IV.— AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . .	
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LEREBOULLET .	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
LŒPER	
PROUST	Clinique chirurgicale.
N....	Clinique médica e.
SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma filiale affection.

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

PROFESSEUR DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔTEL-DIE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qu'il reçoive l'expressio
de notre gratitude pour l'hon
neur qu'il nous fait de pr
sider notre thèse.

A MONSIEUR P. HARVIER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous le remercions d
l'accueil bienveillant qu'i
nous a témoigné dans so
service.

A Monsieur le docteur A. SCHEDROVITSKY

qui fut l'inspirateur de ce travail et qui nous a guidé de ses précieux conseils. Nous lui exprimons toute notre profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS GILBERT, WIDAL, CHAUFFARD, GUILLAIN, NOBÉCOURT, JEANSELME, CLAUDE, LEGURU

HISTORIQUE

Jusqu'en 1879, l'usage thérapeutique de l'adonis vernalis était purement empirique. Cette plante était utilisée en médecine pour combattre différentes maladies, dont les affections cardiaques. Ce fut Bubnow, qui, le premier, à l'instigation du Professeur Botkin, étudia scientifiquement cette plante. Il employa les feuilles et les racines et tâcha de fixer les propriétés physiologiques et cliniques de ce médicament. Déjà quelques recherches chimiques sur la composition avaient été faites par Linderos de Leipzig, qui avait extrait des feuilles de l'acide adonidinique.

Bubnow conclut que l'adonis vernalis peut être considéré comme un succédané de la digitale et que probablement cette renonculacée contenait une substance analogue à la digitaline. L'attention était éveillée et, en 1882, Cervello parvint à isoler dans le laboratoire du Professeur Schmideberg de Strasbourg une substance amorphe, dont l'action physiologique, extrêmement active, était la même que celle de l'adonis vernalis. Il lui donna le nom d'*adonidine*.

En 1880, Bubnow publie un second mémoire dans lequel il conclut à l'analogie de l'adonis vernalis avec la digitale, tant au point de vue physiologique que thérapeutique. Pendant ce temps, les médecins allemands employaient la plante; celle-ci fut l'objet d'une grande discussion à laquelle prirent part, dans la séance de la Société de Médecine Interne de Berlin, du 30 juin 1884, Altmann, Leublinski, Lenhartz et surtout Leyden qui la posa comme « rivale de la digitale ».

En France, Lesage faisait en juillet 1884, à la Société de Biologie, une communication sur l'action physiologique de l'adonis vernalis. D'après une série d'expériences faites à l'Hôtel Dieu il conclut que cette plante devait être placée au rang des herbes qui arrêtent le cœur en systole, comme la digitale et le muguet.

Rasetti qui avait préparé de l'adonidine cristallisée pour les recherches de Lesage, montrait que le produit isolé par Cervello était éminement complexe.

Nous arrivons ensuite aux recherches de Durand et de Huchard. Le 31 juillet 1885 paraît la thèse de Durand, faite sous l'inspiration du Professeur Desplats, de Lille, sur l'action comparée des médicaments cardiaques. Cet auteur rapporte cinq observations où l'adonidine a eu une action analogue à celle de la digitale, avec l'avantage de n'avoir jamais donné lieu à des phénomènes d'intolérance. Aux doses journalières de 2 cgr. l'adonidine a pu donner de bons résultats.

Le 23 décembre 1885, Huchard fait une communication à la Société médico-pratique sur des résultats cliniques obtenus par l'adonidine. Il rapporte cinq observations et conclut que l'adonidine est un médicament cardiaque et surtout vasculaire, dont l'effet le plus net et le plus constant est l'augmentation de la tension artérielle.

Entre temps, l'adonis est expérimentée en Angleterre. Wilson cite une observation d'insuffisance mitrale, dans laquelle la digitale ne pouvant être administrée, l'adonidine eut des effets excellents sur la circulation générale et sur la sécrétion rénale. Hubert Hare expérimente sur la grenouille et note que l'adonidine augmente la tension artérielle.

Le 4 août 1888 paraît à Nancy la thèse de Guirlet avec 28 observations de malades traités par l'adonis vernalis. L'auteur conclut, comme les précédents auteurs, à la grande analogie d'action de l'adonis et de la digitale.

Le 24 novembre 1888 la revue anglaise *The Lancet* relate une communication de Thomas Oliver sur « l'adonidine dans le traitement des maladies du cœur ». L'auteur rapporte sept observations en faveur de ce médicament et conclut à son heureuse influence dans les cardiopathies.

En 1900 Stern, de Darmstadt, fait dans les *Archives de Merck* une communication sur l'adonidine et montre

que, bien qu'ayant une action analogue, en général, à la digitale, elle lui est cependant supérieure sous plusieurs rapports, surtout dans les cas où on ne peut se servir de la digitale, qu'avec la plus grande circonspection, par exemple dans la dégénérescence graisseuse du cœur, dans la péricardite. « Par sa rapidité d'action, dit Stern, l'adonidine est égale à la nitroglycérine; elle produit des effets essentiellement plus positifs que ceux de la caféine, de la spartéine, de la convallamarine, du strophantus et des substances actives de la digitale. Quant à ce qui est de la durée de son action, l'adonidine surpasse non seulement les médicaments cardiaques cités ci-dessus, mais la trinitrine elle-même. Si on ajoute à cela que l'adonidine administrée à l'intérieur, ou appliquée sous forme de suppositoires ou en injections sous-cutanées, est toujours bien supportée, on sera en droit de conclure que cette drogue doit être considérée comme un des médicaments cardiaques les plus précieux dans la thérapeutique moderne. »

En 1905, Mutterer fait paraître une note au sujet de l'adonis vernalis; il s'étonne de l'oubli dans lequel est tombé, ces derniers temps, l'adonis et il appuie la réhabilitation de ce médicament.

En 1907, paraît la thèse de Biau de Lyon sur le traitement des cardiopathies par l'adonis vernalis et l'adonidine. L'auteur soutient les opinions de Guirlet

et considère ce médicament comme un cardio-tonique et diurétique indirect par le rétablissement de la circulation.

En 1909 paraît la thèse de Henneton de Lille et il conclut que l'adonis est un « cardio-tonique de premier rang »; qu'il est un diurétique dont l'action s'exerce probablement sur le rein.

La même année paraît un travail expérimental sur l'adonidine fait par Henryjean et Honoré, de Bruxelles. Ces auteurs ont trouvé que l'adonidine était susceptible d'élever la tension artérielle et qu'elle pouvait modifier le rythme du cœur.

En 1911 Fuckelmann constate que l'adonidine est constituée de deux glucosides : l'acide adonidinique et l'adonidine neutre, tous les deux ayant une action toni-cardiaque et diurétique.

En 1912 Segond, de Genève, a attiré l'attention sur le fait qu'administrée par voie buccale, l'adonidine est fortement modifiée par la secrétion gastrique et perd une partie de son activité et de sa toxicité.

En 1912 Lemoine expérimentait avec de l'adonis vernalis et montrait qu'elle n'avait pas d'action hypertensive et la considérait comme un diurétique direct.

En 1913 Chevalier fait une étude sur le même sujet et conclut que l'adonis est un diurétique azoturique en agissant directement sur le rein sans l'intermédiaire du cœur.

En 1914 Mercier reprend les expériences de Fuckelmann et conclut que l'acide adonidinique seul a une action diurétique directe sur le rein; d'autre part, il montre que cet acide a une action contracturante et paralysante sur le muscle cardiaque.

En 1914, Rock de Genève publie une observation d'un pouls couplé adonidinique, provoqué par de fortes doses de teinture d'adonis vernalis. L'auteur a reconnu à cette plante un pouvoir cardio-tonique, puisqu'elle était capable de provoquer un trouble du rythme.

En 1921 paraît la thèse de Bretin (de Lyon) sur l'adonis vernalis et ses falsifications. Il confirme les opinions des auteurs précédents et lui attribue une action toni-cardiaque et diurétique. L'auteur insiste surtout sur le fait que, seule, l'espèce vernalis est active, les autres le sont beaucoup moins.

En 1922 Von Norden de Hambourg trouve une forme injectable de l'extrait total d'adonis vernalis et lui donne le nom d'« adonigen ». Von Norden l'a utilisé avec bons résultats, dit-il, dans un cas d'arythmie prolongée, séquelle d'une myocardite grippale, et dans un cas d'insuffisance cardiaque rhumatismale et il a noté une amélioration dans un cas d'arythmie complète.

Le Professeur Citron de Berlin a fait une étude expérimentale sur l'adonigen de Von Norden et montre qu'elle allonge l'espace P-R sur l'électrocardiogramme, agissant ainsi sur le faisceau de His. L'adonigen laissait intact l'espace P-P.

Depuis ce temps, aucun travail n'a paru sur ce sujet.

En 1926 Schedrovitsky, élève du Professeur Gilbert, a eu l'idée d'utiliser l'adonidine en injections intraveineuses et, avec Harvier, ils ont fait une étude clinique très détaillée dont les résultats furent communiqués, le 14 mai 1926, à la Société médicale des Hôpitaux et publiés ensuite dans le *Bulletin Général de Thérapeutique*. Inspiré par Schedrovitsky, nous avons entrepris cette étude et nous ne saurions mieux faire que de nous référer au travail original de ces auteurs auquel nous faisons de larges emprunts.

Préparations et propriétés physico-chimiques de l'adonidine.

L'adonidine dont nous nous sommes servi est un glucoside amorphe du commerce.

Voici la méthode de Cervello pour la préparation de l'adonidine. On coupe les feuilles de l'adonis vernalis en menus fragments qu'on fait macérer dans l'alcool dilué à 50° c. Dix jours plus tard on filtre, et le liquide filtré est traité par l'acétate basique de plomb. Le résidu est traité par une solution concentrée de tanin.

Le tannate d'adonidine ainsi formé est jeté sur un filtre, on le lave et on le sèche ensuite. On décompose cette combinaison tannique en la mélangeant avec de l'oxyde de zinc de façon à former une poudre homogène, en la délayant dans un peu d'alcool et en chauffant jusqu'à disparition du liquide. On reprend par alcool et on filtre; on a alors une solution alcoolique d'adonidine impure, que l'on purifie par les précipitations successives dans l'éther alcoolique.

L'adonidine est une poudre amorphe, couleur jaune rosé, elle est hygroscopique, inodore, très amère; elle

est assez soluble dans l'eau; également soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther, le chloroforme et la benzine. L'adonidine est-elle un produit à composition constante? Les résultats obtenus par les adonidines d'origine diverse sont sensiblement les mêmes, et on peut penser que, si l'adonidine n'est pas toujours identique à elle-même, comme la plupart des glucosides d'ailleurs, elle a cependant une composition à peu près constante. Elle contient deux glucosides : l'acide adonidinique et l'adonidine neutre, tous deux ayant une action cardio-tonique et diurétique. Nous nous sommes servi d'une solution aqueuse à 1 /2 % et à cette concentration l'adonidine est parfaitement soluble. Malgré le fait que l'adonidine est encore une substance mal définie, elle peut être injectée dans le courant circulatoire sans aucun danger.

Nous avons mentionné le fait, que l'adonidine est amorphe et chimiquement mal définie; ceci n'a pas grande importance au point de vue pratique, car comme l'ont montré Harvier et Schedrovitzky, l'adonidine est relativement peu toxique et son introduction ne provoque aucun accident. On ne saurait comparer la toxicité de l'adonidine à celle de la digitaline ou strophantine, qui, au contraire, sont très toxiques et réclament, d'une manière absolue, une forme bien cristallisée et bien définie. Schedrovitzky a suggéré aux chimistes de s'occuper de cette question, car les

heureux résultats obtenus doivent les inciter à trouver une forme cristallisée de l'adonidine. D'ores et déjà nous pouvons dire que la forme cristallisée ne serait pas, *a priori*, plus active que la forme amorphe, ni moins dangereuse.

Etude expérimentale

Nous apportons ici en détail quelques expériences pratiquées par Harvier et Schedrovitzky. Avant d'injecter aux lapins, ces auteurs ont fait quelques tests préalables pour savoir si le médicament essayé était ou non injectable. Ils se sont servi d'une solution aqueuse à 1/2 % de l'adonidine du commerce; à cette concentration l'adonidine est parfaitement soluble. Par la méthode des hématies déplasmatisées et non déplasmatisées ils ont cherché *in vitro* le pouvoir hémolytique de la solution d'adonidine; dans aucun cas ils n'ont noté d'hémolyse; de plus, ils ont cherché, et nous-même aussi, l'hématine dans les urines de malades soumis à un traitement adonidinique, et dans tous les cas la recherche a été négative. Ayant été assuré que la solution expérimentée était injectable, ils ont fait quelques expériences sur des lapins, pour déterminer la toxicité de ce produit.

N° 1. Lapin pesant 3.000 grammes :

Injection de la solution glycéro-alcoolique d'adonidine à 2 % à 0,75 diluée dans 2 cc. et 1/2 de sérum phys. à 9 0/00. Au début l'animal est légèrement incommodé et, dans quelques minutes, meurt avec des convulsions tétaniformes, ayant reçu une dose dotale de 15 milligrammes, ou 5 milligrammes par kilo.

N° 2. Lapin pesant 3.130 grammes :

Injection de la solution aqueuse d'adonidine à 1/2 %: 3 cc.

L'animal meurt au bout de quelques minutes avec les mêmes symptômes que le précédent. Dose totale : 15 milligrammes.

N° 3. Lapin pesant 2.300 grammes :

Injection de la solution aqueuse d'adonidine à 1/2 % : 2 cc. Mort en quelques minutes, ayant reçu la dose totale de 10 milligrammes.

N° 4. Lapin pesant 2.160 grammes :

Injection de la solution aqueuse d'adonidine à 1/2 % : 1 cc. 75. L'animal supporte bien la dose totale de 8 milligrammes 25 ou 4 milligrammes par kilo.

N° 5. Lapin pesant 2.150 grammes :

Injection de la solution aqueuse d'adonidine à 1/2 % :

2 cc. L'animal meurt après quelques minutes avec les mêmes symptômes que les lapins précédents.

Nous pouvons donc conclure d'après ses expériences que l'adonidine est relativement peu toxique et qu'il faut 5 *milligrammes* par kilo pour tuer un lapin; que la solution employée n'est pas hémolytique et injectable sans produire aucun accident.

Etude critique.

L'accord ne règne pas encore parmi les thérapeutes en ce qui concerne l'activité de l'adonis vernalis, des divergences existent également en ce qui concerne le mécanisme de cette activité.

Pour les uns avec Guirlet, Oliver, Biau, Huchard et Bretin, l'adonis vernalis a une action toni-cardiaque indiscutable et une action diurétique indirecte par le rétablissement de la circulation et élévation de la tension artérielle; pour les autres, avec Chevalier, il s'agirait simplement d'un diurétique direct azoturique par l'excitation du rein sans aucune influence sur la tension artérielle; enfin pour Roch il s'agirait d'une action émétho-cathartique avec peu d'action sur le cœur. Avec Harvier et Schedrovitzky, nous pensons que si les différents auteurs ont obtenus des résultats tellement dissemblables, cela tient à ce qu'ils ont expérimentés avec

des préparations différentes, les uns avec la plante fraîche, les autres avec la plante sèche, les autres enfin avec de l'adonidine; si l'on ajoute à cela qu'il existe de nombreuses espèces de l'adonis beaucoup moins actives cependant et qui sont souvent substituées pour la vernalis, nous comprendrons facilement la divergence des opinions des cliniciens.

Nous sommes convaincus que les résultats seront toujours les mêmes si tous les cliniciens expérimentaient avec de l'adonidine provenant de l'adonis vernalis.

Etude clinique.

a) *Indications.*

Nous n'avons pas la prétention de vouloir détrôner la digitaline; ce roi des «toni-cardiaques» reste toujours le médicament de choix dans les affections cardiaques; nous voulons seulement ajouter à l'arsenal thérapeutique moderne ce nouveau mode de traitement, préconisé par Schedrovitzky; par l'innocuité de sa préparation et son peu de toxicité d'une part, et par la rapidité de son action, d'autre part, ce médicament mérite le droit de cité.

Harvier et Schedrovitzky ont employé cette drogue

chez les malades âgés (entre 63 et 83 ans), tous scléreux, hypertendus, rénaux et valvulaires, dans tous les degrés et formes d'insuffisance cardiaque avec anasarque. Ils l'ont essayée également chez les néphrétiques et cirrhotiques présentant des œdèmes sans participation cardiaque.

Nous avons administré l'adonidine aussi chez les cardiaques en état d'insuffisance, sans œdèmes.

Tous ces malades ont reçu *d'emblée* l'adonidine par voie veineuse, sans adjonction d'aucun autre médicament, d'une part, et sans purgation préalable et ponction des hydropisies, comme cela se pratique au cours d'une cure digitalinique. Chez certains malades, nous avons administré ce médicament secondairement, après une cure digitalinique.

Il arrive souvent, chez les cardiaques traités depuis un certain temps par la digitaline, que des fortes doses de ce médicament n'ont plus d'action, les malades étant réfractaires même aux doses très élevées; or, chez ces malades, si on donne d'autres médicaments du groupe « digitalique », l'adonidine par exemple, on voit que l'on obtient encore de bons résultats.

Après une curé digitalinique, quand il faut maintenir le cœur et la diurèse, l'adonidine peut efficacement remplir cette fonction.

Dans certains cas, la digitaline est capable de provoquer des troubles gastriques avec des doses modérées;

d'autre part, il y a des cas où la digitaline doit être maniée avec grande circonspection, comme dans la dégénérescence graisseuse du cœur, dans les formes avancées de l'insuffisance cardiaque, où des doses moyennes deviennent toxiques pour un myocarde profondément touché et dans beaucoup d'autres cas, où la digitaline est contre-indiquée. Dans une des observations de Harvier et Schedrovitzky nous notons un fait très important : une crise d'asystolie avec un pouls lent à 47. Dans ce cas, la digitaline étant nettement contre-indiquée, on lui administra l'adonidine, qui donnait des résultats excellents. Avec Harvier et Schedrovitsky, nous pouvons résumer en quelques mots les indications de l'emploi de l'adonidine en injections intra-veineuses.

L'adonidine peut être employée *d'emblée* chez les malades en état d'insuffisance cardiaque avec des hydropisies, sans purgation préalable, ni ponction des hydropisies.

L'adonidine peut être employée chez les malades traités par d'autres toni-cardiaques (digitale) dans les circonstances suivantes :

a) Pour soutenir le cœur et la diurèse après une cure digitalique;

b) Pour déclencher une diurèse, quand après une cure digitalique la tension artérielle monte et le pouls se ralentit, mais la diurèse tarde à s'amorcer;

c) Dans tous les cas où la digitale reste sans action ou bien risque de provoquer des troubles graves d'intolérance, comme dans certaines formes avancées de l'insuffisance cardiaque et dans ceux où la digitaline est contre-indiquée.

Contre-indications.

Nous ne voyons qu'une seule contre-indication, c'est la cachexie cardiaque, dans ces états nous déconseillons toute intervention intra-veineuse, les malades n'étant pas capables de subir le choc de l'injection.

Posologie.

Au début de leurs essais Harvier et Schedrovitzky ont administré timidement des doses de 1 /2, puis 1, 2, 3, 5 jusqu'à 8 milligrammes d'adonidine. Ils ont remarqué qu'avec des doses de 5 milligrammes, on obtenait les mêmes résultats, qu'avec des doses plus élevées. Il a également noté que, le plus souvent, une seule injection suffisait pour déclencher une diurèse puissante, rapide et durable; et que les injections subséquentes n'augmentaient pas davantage la diurèse.

Après avoir essayé des différentes doses, ces auteurs ont fixé la dose thérapeutique utile de 5 milligrammes, dose qu'il ne faut pas dépasser, autant que possible,

Une seule injection est nécessaire et au bout de quelques jours, on peut refaire une nouvelle injection, si la diurèse baisse, mais, en général, cette baisse correspond à une période où les hydropisies ont complètement disparu, et il n'y a plus d'intérêt à provoquer la diurèse à ce moment.

Schedrovitsky a essayé également l'adonidine par voie intra-musculaire. Etant donné la douleur qu'elle provoque, il a ajouté 5 centigrammes de cocaïne par ampoule rendant ainsi l'injection tolérable. Par cette voie, on peut obtenir ainsi de bons résultats. Il a préconisé enfin une solution glycéro-alcoolique à 2 % pour l'administration buccale, à raison de 40 à 50 gouttes par jour.

Elimination.

L'adonidine, comme nous l'avons dit au début, n'est pas cumulative; ceci n'a pas grande importance pratique, puisque le traitement adonidinique n'est pas prolongé; l'élimination se fait par les urines au bout de 24-48 heures où on la retrouve par la réaction de Brissmoret avec HCl.

Accidents au cours des injections.

De nombreuses injections intra-veineuses furent pratiquées par Schedrovitzky, sans aucun accident immé-

diat ou éloigné. Nous-même, n'avons pas eu, en général, des accidents fâcheux, sauf dans deux cas.

Dans le premier, il s'agissait d'une femme de 73 ans, extrêmement cyanosée, aux extrémités froides, avec un état d'insuffisance cardiaque très avancée, des œdèmes irréductibles et le cœur énorme. Après la première injection de 8 milligrammes d'adonidine, nous avons regretté la mort après 10 minutes. Dans un autre cas, il s'agissait d'un homme de 63 ans, hypertendu, polyscléreux avec un état d'insuffisance cardiaque avancée, et des hydropisies généralisées. Le malade reçoit une première injection de 8 milligrammes d'adonidine, qu'il supporte d'ailleurs très bien, et réagit à cette drogue; le lendemain une deuxième injection de 8 milligrammes est pratiquée. Aucun accident n'est noté; 15 minutes après l'injection, le malade se lève pour aller au cabinet, fait à peu près 100 mètres et tombe mort. Nous ne sommes pas convaincus que ces décès observés soient dus à l'injection ou à la dose du médicament. La mort subite chez les cardiaques est monnaie courante. Quant, à la première malade, comme nous avons déjà dit, nous déconseillons toute intervention intra-veineuse chez les cardiaques cachectiques, incapables de supporter le choc d'injection et qui à la suite de la moindre intervention font des accidents graves.

La technique d'injection est simple : elle ne demande

aucune préparation, ni aucune précaution spéciale, sauf la lenteur de l'injection. Elle est *légèrement* douloureuse, si elle tombe en dehors de la veine, mais ne laisse aucune induration ni escarre.

Résultats thérapeutiques

a) *Action sur la sécrétion urinaire*

Tous les auteurs qui se sont occupés de l'adonis vernalis ou de ses préparations sant d'accord sur l'action diurétique de cette drogue. Cette action a frappé Schedrovitzky, au début de ses recherches et il a cherché une explication du mécanisme de cette action. D'après les observations de cet auteur et les nôtres, nous pouvons dire que c'est l'action triomphale de l'adonidine. Harvier et Schedrovitzky ont défini la diurèse adonidinique d'une manière suivante : elle est puissante, rapide et durable.

1° *Puissante* : la diurèse monte de 250-500 à 2500-3.000-4.500 (!). En consultant les observations nous voyons cette élévation impressionnante.

2° *Rapide.* En effet, quelques heures après l'injection l'action commence à se manifester et le lendemain on trouve une débâcle urinaire.

3° *Durable* : L'action diurétique une fois déclenchée, se maintient ainsi pendant 4-5 jours; à ce moment on assiste à une baisse progressive de la diurèse, mais ceci correspond à une période où les hydropisies sont évacuées et on comprend facilement que la diurèse élevée n'a plus sa raison d'être et devient normale.

La rapidité et la puissance de cette action diurétique restent difficiles à expliquer. Est-ce un diurétique direct, comme la théobromine? Est-ce un diurétique indirect qui agit secondairement sur le rein par l'intermédiaire du cœur? Quel est le lien entre le cœur et le rein? Voilà les questions qu'a posées Schedrovitzky. Après avoir apporté les opinions de différents auteurs, nous citerons la conception édifiée par cet auteur. Pour Huchard, Durand, Guirlet, l'action diurétique serait due au rétablissement de la circulation qui augmenterait la vitesse du courant sanguin; pour Chevalier il s'agirait d'un diurétique direct azoturique, sans action sur le cœur; pour Henneton, Biau, il s'agirait d'un diurétique par élévation de la tension artérielle. Vous voyez que les divergences commencent quand il s'agit d'interpréter cette action. Pour Schedrovitzky, voilà comment il conçoit l'action diurétique de l'adonidine; elle serait le résultat de deux actions : l'une sur le cœur et l'autre sur le rein. Elle agit sur le cœur, comme une cardio-tonique systolique, en renforçant l'énergie du systole ventriculaire, sans aucune action

sur le rythme du cœur, et ceci concorde avec les faits cliniques observés, à savoir, que la diurèse adonidinique se produit sans influencer l'arythmie cardiaque.

Il est difficile de comprendre, dit cet auteur, que l'élément cardiaque n'intervienne pas. La rapidité avec laquelle disparaît la dyspnée, avant même la débâcle urinaire, démontre qu'un élément vasculaire joue un rôle important, qui retentit également sur la diurèse. Si l'adonidine n'était qu'un simple diurétique direct, on ne comprendrait guère pourquoi elle n'augmenterait pas la diurèse chez les néphrétiques et cirrhotiques œdématiés. Or, administrée chez ces malades, l'adonidine restait sans action car il n'y avait pas participation cardiaque chez ces malades; un autre argument qui plaide en faveur de l'action sur le cœur pour provoquer la diurèse est ceci : administrée chez les cardiaques, ou bien en dehors de l'insuffisance cardiaque, ou en état d'insuffisance, mais sans œdèmes, l'adonidine n'a eu aucune action, or ces mêmes malades ont merveilleusement réagi au même médicament, mais à la période de l'insuffisance cardiaque, accompagnée d'œdèmes. De tous ces arguments, Schedrovitzky conclut que l'adonidine est un diurétique puissant chez les cardiaques en état d'insuffisance avec hydropisies; en dehors de ces circonstances elle n'a aucune action diurétique appréciable. Cette conclusion entraîne fatalement l'opinion émise,

que l'adonidine agit à la fois sur le cœur et sur le rein pour provoquer une diurèse abondante, rapide et durable. »

Action sur la respiration

Un des faits les plus frappants dans l'étude clinique d'adonidine c'est la rapidité avec laquelle disparaît la dyspnée. En même temps que la cyanose disparaît et que la stase pulmonaire diminue, les mouvements respiratoires sont plus profonds et plus rares et dès les premiers jours les malades se trouvent soulagés, ils se plaignent moins d'étouffement, la toux diminue et le sommeil reparaît.

Cette rapide disparition de la dyspnée doit être en rapport avec le rétablissement de la circulation pulmonaire. Guirlet, qui a vu cette action énergique et constante, se demandait si, outre l'action sur la circulation pulmonaire, il n'y avait pas une action primitive sur le système nerveux pulmonaire. Pour étudier cette question, Guirlet choisit trois emphysémateux sans lésions cardiaques apparentes, et sans troubles de la circulation pulmonaire; après l'administration de l'adonis, il a obtenu une diminution des respirations de 4 et même de 8 par minute, il a noté par la méthode graphique une augmentation très nette de l'amplitude respiratoire et il a conclu à une action

primitive sur le système modérateur de la respiration. Nous avons aussi noté cette action sur la respiration et sur le sommeil car il y avait des malades qui réclamaient de nouvelles injections tellement ils se sentaient soulagés.

Action sur la tension artérielle.

Contrairement aux opinions de certains auteurs, ni Harvier et Schedrovitzky, ni nous-même n'avons noté l'augmentation de la tension artérielle ; dans presque tous nos cas, la tension restait sans modification avant, pendant et après l'injection; dans un cas il y avait une tendance vers l'abaissement de Mx. Donc, l'hypertension artérielle ne serait pas un élément de contre-indication à l'emploi de l'adonidine. Nous avons administré l'adonidine chez les grands hypertendus (23 Vaquez) sans noter aucun accident.

Action sur le rythme cardiaque.

De même que Harvier et Schedrovitzky, nous n'avons observé aucune action appréciable sur le rythme du cœur. Dans quelques cas, il y avait un ralentissement du pouls et régularisation du rythme; dans tous les autres cas, malgré l'action diurétique manifeste, le rythme restait sans modification. Nous avons vu les

malades guéris par ailleurs, mais, par contre, gardant toujours l'arythmie.

En préconisant l'adonidine par voie intra-veineuse, Harvier et Schedrovitzky la préfèrent aux préparations galéniques de l'adonis vernalis, qui demandent des doses fortes et souvent intolérantes pour obtenir une action appréciable. Avec l'adonidine on obtient des résultats plus constants et avec des doses moindres.

En étudiant la nouvelle méthode thérapeutique de Schedrovitzky et Harvier, nous ne pouvons passer sans dire un mot sur une autre méthode, dernièrement préconisée par Laubry et ses élèves, à savoir, les injections intraveineuses de convallamarine. En consultant la thèse de Couperot, faite dans le service de M. Laubry, nous avons des critiques à apporter à ce travail. Les voici : l'injection en dehors de la veine est intolérable, et laisse des indurations de longue durée, suivant les dires de l'auteur même, ensuite une cure convallamarinique demande au moins 10 injections et jusqu'à 18; si à tout cela on ajoute que les résultats thérapeutiques sont bien médiocres, comme en témoignent les observations apportées dans sa thèse (l'auteur parle d'une action diurétique abondante quand il s'agit d'une élévation de 550 cc. à 1.200, de 1000 à 1.200 (!) nous pouvons rejeter tout de suite cette méthode thérapeutique.

OBSERVATIONS

Observation I

(*Empruntée à M. M. Harvier et Schedrovitsky*).
Hospice Bicêtre, salle Bichat nº 16.

Aortite chronique syphilitique.

Nephrite chronique.

Insuffisance ventriculaire gauche légère (dyspnée intense, galop, tachyarythmie, œdèmes).

Malade âgé de 75 ans, entre à Bicêtre pour des étouffements et œdèmes des membres inférieurs.

Antécédents personnels. — Chancre à 24 ans.

Antécédents héréditaires. — Père mort d'asthme.

Histoire de la maladie actuelle. — Il y a un an le malade commence pour la première fois à ressentir une gêne de la respiration au moindre effort, accompagnée souvent de palpitations. Il n'a jamais eu d'accidents paroxystiques, pas d'œdème aigu du poumon.

Examen du malade. — Aspect cyanotique avec varicosités aux pommettes. Il est très dyspnéique (30 à la minute).

Cœur. — Pointe bat dans le 6e espace, légèrement déviée à gauche et en dehors du mamelon. A l'auscultation on entend un bruit de galop à la pointe et le soufle diastolique de la base précédé d'un clangor aortique. La tension est de 21-11 (Vaquez). Pouls à 92, irrégulier.

Poumons : Submatité aux deux bases avec râles de congestion.

Foie. — Dur et douloureux, débordant de 5 travers de doigts les fausses côtes.

Urines. — Albumine + ; sucre — 0. Diurèse de 250 à 500 cc.

Ce malade fut hospitalisé à Bicêtre l'an dernier pour les mêmes symptômes. La digitaline ainsi que la solbuaïne restaient sans action, seule l'ouabaïne intraveineuse avait pu juguler les troubles cardiaques.

Le 23 février, la première injection intraveineuse d'adonidine de 1 /2 mmgr. est administrée. Il ne reçoit pas d'autres médicaments.

25 février 1926 : le malade se sent un peu moins essoufflé mais a mal dormi la nuit; le pouls oscillait entre 84 à 76 toujours irrégulier. Urines, 800 cc. Dyspnée diminue légèrement. La 2e injection de 1 mmgr. est faite.

Le 26 *février* 1926 : la diurèse monte à 1.500, le pouls est à 74, plus régulier que la veille; le subictère disparaît. Tension 17-11. Injection de 1 mmgr. est pratiquée.

Le 27 *février* 1926 : Diurèse augmente notablement; urines plus claires. Pouls à 82 régulier, dyspnée diminue, nuit bonne. 4e injection de 1 mmgr.

Le 27 *février* 1926 : tous les signes fonctionnels diminuent notablement. La diurèse se maintient entre 2.000 et 2.500; le pouls se régularise et bat à 72. Injection de 2 mil.

Le 28 *février* : diurèse : 2.500 cc. Pouls : 72. Nuit très bonne. Suppression de toute médication.

Le 1er *mars* : Urines 2.300 cc. Pouls régulier : 77. Le malade éprouve la sensation de bien-être.

Le 2 *mars* : Diurèse : 2.000 cc. Injection de 2 milligrammes d'adonidine.

Le 3 mars : la dernière injection de 2 mmgr. est pratiquée et tout traitement est suspendu.

Le 4 mars : Urines : 2.800 cc. et les jours suivants l'amélioration est tellement sensible, que, le 10 mars, la malade quitte le service.

Conclusions. — Il s'agit d'un néphro-aortique avec légère insuffisance ventriculaire gauche, se manifestant par une dyspnée intense, cyanose, oligurie, tachyrythmie sans œdèmes appréciables.

Cette observation d'essai montre qu'avec des doses petites et progressives nous avons assisté à une débâcle urinaire (de 500 à 2.500) et la disparition rapide de tous les signes fonctionnels. Dans ce cas nous avons noté également la régularisation du rythme et le ralentissement du pouls.

Observation II.

(*Personnelle*).

Hospice Bicêtre, salle Bichat n° 26.

Néphrite chronique. Cardio rénal.

Insuffisance ventriculaire gauche.

Polysclérose.

Malade âgé de 71 ans; entre à Bicêtre le 25 février 1925 pour étouffements et légers œdèmes des membres inférieurs.

Antécédents personnels : à 21 ans rhumatisme articulaire aigu, puis fièvre muqueuse. Rien à signaler au point de vue héréditaire.

Histoire de la maladie actuelle. — Toujours bien portant et vaquant à ses occupations; il s'est aperçu que le moindre effort gênait sa respiration et provoquait des étouffements, ceci datant depuis un an environ. Il montait difficilement l'escalier. Depuis quelques mois il passait des nuits sans sommeil. Jamais avant il n'avait présenté d'œdèmes, ni accidents paroxystiques aigus. Au mois de décembre dernier, il fut hospitalisé à Cochin pour une fluxion de poitrine, et en même temps il s'est aperçu que ses jambes enflaient. Le 26 février 1926 il entre à Bicêtre pour des étouffements et légers œdèmes des membres inférieurs. On se trouve en présence d'un malade très dyspnéique, cyanique; présentant un cœur extrêmement rapide et éréthique. On le laisse au repos sans lui donner aucun médicament. Le lendemain la diurèse monte de 500 à 1.500, mais retombe aussitôt à 1.200. La dyspnée persiste. Voyant que le repos n'amène aucune amélioration chez le malade, on se décide de lui administrer l'adonidine par voie intraveineuse.

Examen du malade le 2 mars 1926 : Malade très dyspnéique et cyanique.

Cœur : Très tachycardique et battant à 135. Arythmie extra-systolique; à l'auscultation on entend à la pointe un bruit de galop; pas de souffles orificiels; à la base on note un léger clangor diastolique; il n'existe pas de souffles. La tension est de 16-11 au Vaquez.

Poumons : Submatité aux deux bases avec râles de congestion.

Foie : légèrement douloureux mais peu augmenté de volume.

Urines : diurèse : 1.200; albumine +; sucre —; urobiline.

Abdomen : pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Membres inférieurs : légers œdèmes.

Système nerveux : rien d'anormal.

Signes fonctionnels : insomnie; dyspnée intense (35).

Le 2 mars 1926 : injection intraveineuse de 2 mmgr. d'adonidine.

Le 3 mars : diurèse monte rapidement à 3.000; le pouls retombe de 135 à 96, mais il est toujours arythmique. Les troubles fonctionnels s'amendent. On arrête le médicament.

Le 4 mars : diurèse à 3.000; pouls à 110 légèrement irrégulier; la dypsnée diminue notablement; le sommeil revient; le malade éprouve la sensation de mieux être. Injection de 2 mmgr. d'adonidine.

Le 5 mars : diurèse à 2.500; le pouls à 100 et se régularise; le malade n'étouffe plus et se sent mieux. On supprime le médicament jusqu'au 7 mars. Dans cet intervalle le malade va de mieux en mieux, mais comme la diurèse baisse progressivement on lui fait une nouvelle injection d'adonidine de 5 mmgr.

Le 8 mars : diurèse : 2.500; pouls 84, un peu irrégulier; les troubles fonctionnels disparaissent, le bruit de galop semble disparaître également. Les œdèmes des membres diminuent.

Du 8 au 15 mars toute médication est suspendue; l'amélioration continue et le 15 mars le malade quitte l'hôpital.

Conclusions. — Il s'agit d'un malade atteint de néphrite chronique qui est entré dans la phase d'insuffisance cardiaque, devenant par conséquent un cardio-rénal. L'adonidine a pu provoquer chez le malade une diurèse abondante et prolongée, a pu atténuer les signes fonctionnels, mais restait sans action en ce qui concerne le rythme du cœur, car le malade a gardé

toujours son pouls irrégulier, malgré le rétablissement de la diurèse. En ce qui concerne la tension artérielle, le médicament a eu peu de prise sur elle, ne modifiant ni la Mx, ni la Mn.

Observation III

(*Personnelle*).

Hospice Bicêtre (salle Bichat, n° 27).

Aortite chronique.
Insuffisance mitrale.
Insuffisance cardiaque.

Le malade R..., âgé de 76 ans entre à l'hôpital le 9 mars 1926 pour étouffements, palpitations et pour œdèmes des membres inférieurs.

Antécédents personnels : rhumatisme articulaire aigu à 26 ans; durée d'un mois sans récidive. Chancre à 23 ans.

Histoire de la maladie actuelle : Depuis 1920, le malade ressent de la gêne respiratoire et il étouffe au moindre effort. Plusieurs fois il présentait des œdèmes des jambes et fut traité par la digitale. Le 9 mars 1926 il entre à Bicêtre pour de la dyspnée nocturne; palpitations et œdèmes des jambes.

Examen du malade : On est en présence d'un malade dyspnéique, il n'existe pas de cyanose. On note d'autre part des œdèmes des membres inférieurs s'étendant jusqu'aux cuisses.

Cœur : La pointe bat dans le 5e espace un peu en dehors du mamelon.

Auscultation : on entend à la pointe, un gros souffle systolique en jet de vapeur, qui se propage vers l'aisselle. A la base on entend un double souffle avec un clangor diastolique

Poumons : submatité aux deux bases, surtout à gauche, et diminution des vibrations vocales de ce côté. Nombreux râles sous-crépitants aux deux bases. Pas d'hydrothorax.

Foie : ne déborde pas des fausses côtes et n'est pas douloureux. La rate n'est pas perceptible.

La tension artérielle est de 20.5-11 (Vaquez).

Le pouls est irrégulier et bat à 98.

Urines : légères traces d'albumine; pas de sucre ; la diurèse est de 1.200 cc. par 24 heures.

Le 10 *mars* : injection intraveineuse de 5 mmgr. d'adonidine.

Le 11 *mars* : diurèse à 2.500; pouls à 96, irrégulier; la dyspnée diminue légèrement; les œdèmes ont considérablement diminué. Injection de 5 mmgr. d'adonidine.

Le 12 *mars* : diurèse à 2.200; le pouls à 75 plus régulier, les œdèmes ont disparu; le sommeil revient, la dypsnée s'atténue. Injection de 5 mmgr. d'adonidine.

Le 13 *mars* : diurèse à 2.000; pouls à 64, régulier, les œdèmes ont disparu; le malade éprouve une sensation de bien-être et dort bien la nuit. Toute médication est supprimée.

Le 14 *mars* : 2.000 cc.; pouls 64, régulier.

Le 15 *mars* : 2.200 cc.; pouls 68, régulier.

Le 16 *mars* : urine, 2.000; pouls 65, régulier.

Le 17 *mars* : urines, 2.500; pouls 65, régulier.

Depuis cette date nous supprimons toute médication et il quitte l'hôpital le 19 mars.

Conclusions. — Il s'agit d'un malade atteint d'une aortite chronique syphilitique, hypertendu, ayant également une insuffisance mitrale avec un syndrome d'insuffisance ventriculaire gauche. L'adonidine a aug-

menté la diurèse et fait disparaître les œdèmes en même temps, que les troubles fonctionnels tels que la dyspnée, les palpitations et l'insomnie. Dans ce cas, nous avons noté un ralentissement de la fréquence du pouls et du rythme cardiaque.

Observation IV

(*Empruntée à MM. Harvier et Schedrovitzky*).

Hospice Bicêtre, salle Bichat n° 7.

Ancienne syphilis.
Néphrite chronique.
Tachyarythmie avec insuffisance mistrale.
Sclérose de la base pulmonaire gauche.
Insuffisance cardiaque.

Malade, Charles D..., âgé de 62 ans, entre à Bicêtre le 14 mars 1926 pour des œdèmes considérables et de la dyspnée intense.

Antécédents personnels : pneumonie double avec récidive à 14 ans. Une pleurésie séro-fibrineuse gauche à 17 ans. Vieux bronchitique; tousse et crache tous les hivers. Il y a 4 ans hospitalisé à Laënnec pour une bronchite et on lui aurait trouvé un gros foie.

Histoire de la maladie actuelle: Il y a trois ans, le malade a dû abandonner son métier d'infirmier parce qu'il manquait de souffle. Il a été hospitalisé à Brevannes d'où il fut envoyé à Bicêtre. C'est pour la première fois qu'il présente des œdèmes.

Examen du malade à l'entrée: On se trouve en présence d'un malade extrêmement dyspnéique, présentant un léger subictère des conjonctives.

Cœur : Tachyarythmie complète et un souffle systolique à la pointe. La pointe bat dans la 5e espace, un peu en dehors du mamelon. A la base pas de souffles orificiels, pas de clangor.

Poumons : matité aux deux bases. Hydrothorax bilatéral. Sibilances disséminées dans les poumons.

Foie : augmenté de volume. Pas d'ascite.

Membres inférieurs : on note des œdèmes considérables qui s'étendent jusqu'aux racines des cuisses; en outre on note un œdème des bourses.

Urines : oligurie 500. Albumine en grande quantité; pas de sucre ni pigments biliaires.

La tension artérielle est de 15-11 (Vaquez).

Pouls très irrégulier, bat à 104.

Système nerveux : normal.

Le 15 *mars* 1926 : injection de 8 mmgr. d'adonidine.

Le 16 *mars* : action remarquable sur les œdèmes et diurèse. Les œdèmes des bourses ont complètement disparu; l'hydrothorax se résorbe et on entend des frottements aux deux bases. Il persiste encore des œdèmes des jambes. Diurèse: 4.500 cc. Tension artérielle 14 1/2-11 1/2. Pouls 96, irrégulier.

Les troubles fonctionnels disparaissent; le sommeil revient; la dyspnée n'existe plus et le malade éprouve une sensation de bien-être.

Le 17 *mars* 1926 : diurèse 4.500; pouls 92, irrégulier; tension artérielle 14 1/2-12. L'amélioration continue.

Le 18 *mars* : diurèse, 4.500. On note une sclérose pleuro-pulmonaire gauche avec du silence respiratoire.

Le pouls est irrégulier et bat à 92; la tension reste sans modification; les troubles fonctionnels ont presque disparu.

Le 19 *mars* : diurèse : 3.000 cc.; le pouls toujours irrégulier; la tension ne change pas; les œdèmes persistent seulement aux chevilles. La malade n'a plus d'insomnie.

Le 20 *mars* : diurèse : 3.000 cc.; le pouls 95, irrégulier.

Le 21 *mars* : une nouvelle injection de 8 milligrammes d'adonidine est pratiquée.

Le 22 *mars* : urines : 2.800 cc. Le 23 mars : 3.500 cc.

Sous l'influence de la nouvelle injection, le malade fait une poussée de diurèse. L'amélioration est sensible et tout traitement est suspendu, le malade étant considéré comme guéri.

Conclusions. — Il s'agit d'un ancien syphilitique atteint de néphrite chronique et d'insuffisance mitrale, arrivé à la période de décompensation cardiaque. L'adonidine a pu rapidement faire disparaître les hydropisies et tous les troubles fonctionnels, tels que l'insomnie, la dyspnée et la toux. Elle restait sans action sur la tension artérielle, d'une part, et sur l'arythmie, d'autre part.

Observation V

(*Personnelle*).

Hospice Bicêtre, salle Crozatier, nº 12.

Néphrite chronique.
Cardio-rénal.
Légère insuffisance cardiaque.

Malade P..., âgé de 73 ans, entre à Bicêtre le 4 mars 1926. pour de la dypsnée et œdèmes des membres inférieurs.

Antécédents personnels : aucune maladie antérieure.

Histoire de la maladie : il y a trois ans le malade est entré à la Pitié pour des œdèmes et étouffements; il resta un mois dans le service et sortit guéri. Il reprend son travail. Trois nouveaux accidents semblables ramènent le malade à la Pitié et chaque fois il en sort guéri, reprenant son travail.

Le 4 mars 1926, il entre à Bicêtre.

Examen du malade : on se trouve en présence d'un malade qui est très dyspnéique et qui présente des œdèmes mous, blancs, au niveau des membres inférieurs.

Cœur : la pointe bat dans la 5e espace, un peu en dehors du mamelon; l'auscultation révèle une tachyarythmie (103), mais on ne note pas de souffles orificiels.

Rien à la base du cœur. Tension artérielle : 15-10.

Poumons : râles de bronchite disséminés aux poumons; pas d'hydrothorax. Tousse souvent et expectore abondamment.

Foie : peu augmenté de volume.

Abdomen : pas de circulation collatérale, ni ascite.

Membres inférieurs : gros œdèmes blancs et mous.

Urines : oligurie : 500; albumine : ++; sucre : 0.

Urée sanguine : 0,74.

Signes fonctionnels : dyspnée, toux et insomnie

Traitement suivi : comme le malade réagissait fort bien à la théobromine lors des crises antérieures on le met au même traitement dès son entrée à l'hôpital, mais ce traitement ne déclanche aucune diurèse et alors la première injection intraveineuse de 3 1/2 mmgr. d'adonidine est pratiquée. Cette injection provoque le lendemain une diurèse abondante de 2.200 qui remonte les jours suivants à 3.000. Deux autres injections de 4 à 5 mmgr. furent pratiquées qui ont légère-

..ent augmenté la diurèse; comme la diurèse commençait à baisser progressivement les jours suivants, une nouvelle et dernière injection de 5 mmgr. est faite qui relève la diurèse à 2.550-3.000 cc. et depuis lors nous avons cessé tout traitement et le malade fut notablement amélioré. Avec le rétablissement de la diurèse les signes fonctionnels ont complètement disparu et le malade éprouvait une sensation de mieux-être.

Conclusions. — Il s'agit d'un néphrétique chronique qui a fait plusieurs poussées de néphrite, se manifestant par des œdèmes blancs sans aucune participation cardiaque et qui cédaient encore à la théobromine. Actuellement il se présente à nous comme un cardio-rénal. L'adonidine a pu provoquer une diurèse abondante et continue là où la théobromie restait déjà sans action, mais, par contre, n'a montré aucune action sur le rythme du cœur, car le pouls irrégulier persistait toujours. L'adonidine restait également sans action sur la tension artérielle.

Observation VI

(Empruntée à MM. Harvier et Schedrovitsky

Hospice Bicêtre, salle Nichat, n° 23.

Cardio-rénal. Polysclérose.

Asystolie (gros œdèmes, hydrothorax, gros foie douloureux, tachyarythmie).

Malade âgé de 83 ans, entre à l'hôpital le 18 mars 1926 pour enflures considérables et étouffements.

Antécédents personnels : variole à 11 ans. Fièvre paludéenne à 21 ans. Marié depuis 47 ans; cinq enfants tous bien portants. Paralysie faciale droite à 6 ans après une opération (trépanation).

Antécédents héréditaires : père mort à 92 ans. Une sœur morte jeune.

Histoire de la maladie actuelle : bien portant jusqu'en 1924, le malade commence à ressentir de la gêne respiratoire au moindre effort et il est obligé de cesser son travail. Il a été enflé onze fois depuis deux ans et chaque fois les œdèmes cédaient à la digitale. Le 18 mars 1926, il entre à Bicêtre pour les mêmes phénomènes : œdèmes considérables, hydrothorax, dyspnée très intense.

Examen du malade : on se trouve en présence d'un malade très dyspnéique et on note de gros œdèmes aux membres inférieurs et aux bourses.

Cœur : la pointe bat dans le 6e espace gauche, un peu en dehors du mamelon; l'auscultation révèle une tachyarythmie complète mais on ne trouve aucun souffle orificiel. A la base on note un léger thrill à la palpation, mais il n'existe aucun souffle non plus.

Foie : douloureux et légèrement augmenté de volume.

Poumons : submatité aux deux bases avec des râles de congestion disséminées. On trouve un hydrothorax à gauche et après la ponction exploratrice le liquide contient de nombreuses cellules endothéliales, quelques lymphocytes et globules rouges (épanchement mécanique).

Abdomen : on note une légère circulation collatérale et un peu d'ascite.

Urines : 500 cc.; albumine —; sucre —; tension artérielle 16-8. Pouls bat à 120, très irrégulier.

Système nerveux : normal.

Traitement suivi : le 19 mars 1926 la première injection de 5 mmgr. par voie veineuse est pratiquée.

Le 20 mars : urines, 4.500 cc., pouls 110, irrégulier; tension artérielle 16-8; les œdèmes commencent à diminuer et les signes fonctionnels s'atténuent. Le malade a très bien dormi.

Le 21 mars : urines 6.000 cc.; pouls 102, toujours irrégulier. L'amélioration continue.

Le 22 mars : urines, 4.500 cc.; pouls 102, irrégulier; les œdèmes ont notablement diminué et l'état général devient meilleur.

Le 23 mars : urines, 3.500 cc.; pouls 110, irrégulier; la tension artérielle n'est pas modifiée depuis le début du traitement.

Le 24 mars : urines, 3.000 cc. pouls 102, irrégulier; les œdèmes persistent encore aux jambes mais ont complètement disparu des cuisses et des bourses. L'hydrothorax est complètement résorbé.

Le 25 mars et les jours suivants l'amélioration continue. La diurèse oscille entre 2.000 et 2.500 cc. et nous le considérons comme guéri. Il est à noter que le malade quitte le service sans que son pouls subisse une modification et sans que sa tension artérielle change.

Conclusions. — Il s'agit d'un cardio-rénal, polyscléreux, arrivé à la période d'asystolie avec de grosses hydropisies, qui réagit bien à l'adonidine. Dès le lendemain de l'injection, la diurèse s'installe et se maintient alors que les œdèmes disparaissent rapidement en même temps que tous les troubles fonctionnels s'at-

ténuent. Seule la tension artérielle et l'arythmie restent sans modification.

Observation VII

(*Empruntée à MM. Harvier et Schedrovitsky*).

Hospice Bicêtre, salle Bichat, nº 14.

Cardio-rénal.
Hypertension artérielle.
Bradycardie paroxystique.
Sclérose rénale et pulmonaire.
Insuffisance cardiaque.

Malade âgé de 79 ans, entre à Bicêtre le 18 mars 1926 pour des œdèmes des membres inférieurs et pour une dyspnée d'effort.

Antécédents personnels : aucune maladie antérieure; marié, 5 enfants bien portants; sa femme a eu trois fausses couches.

Antécédents héréditaires : père mort à 66 ans; un frère mort jeune; femme morte d'ascite.

Histoire de la maladie actuelle : il y a un an il est pris d'étouffements et de gêne de la respiration; en ce moment il devient œdématieux. On note en même temps une bradycardie de 45 qui reste stationnaire pendant un mois. On lui prescrit de la théobromine qui remonte la diurèse à 1.500, pas davantage. Le 18 mars 1926 le malade entre pour les mêmes phénomènes à Bicêtre.

Examen du malade : on se trouve en présence d'un malade très dyspnéique avec des varicosités aux pommettes. Les jugulaires sont distendues et on note de l'acrocyanose des extrémités.

Cœur : La pointe bat dans la 5e espace, légèrement déviée à gauche. L'auscultation révèle des bruits sourds avec des extra-systoles fréquents. On trouve un léger souffle systolique à la pointe, probablement fonctionnel.

Poumons : signes de bronchite, de sclérose, et d'emphysème. Gros râles disséminés dans les poumons et sous-crépitants aux deux bases. A la base gauche on note de la matité et la ponction exploratrice ramène un liquide clair avec une formule mécanique.

Foie : gros et dépasse de 4 travers de doigt les fausses côtes. On note le reflux hépato-jugulaire.

Abdomen : pas d'ascite, ni circulation collatérale.

Membres inférieurs : gros œdèmes mous et légèrement roses.

Urines : oligurie, couleur foncé, d'aspect cardiaque, 500 cc. Albumine : traces; sucre : —; tension artérielle : 22-8 (Vaquez); pouls : 48, irrégulier.

Traitement suivi : le 19 mars la première injection de 5 mmgr. d'adonidine est pratiquée.

Le 20 mars : diurèse, 3.200; pouls, 68, irrégulier; tension artérielle : 21-9; le malade a bien dormi et est moins essoufflé.

Une nouvelle injection de 5 mmgr. est répétée.

Le 21 mars : diurèse : 2.500; pouls, 65; tension : 22-10.

Les signes fonctionnels s'atténuent; les œdèmes des jambes ont totalement disparu et l'hydrothorax gauche se résorbe. Une troisième injection de 5 mmgr. est pratiquée sans que la diurèse remonte le lendemain.

Du 22 mars au 30 mars le malade va de mieux en mieux; il dort bien, réclame à manger et sa diurèse se maintient à 1.000 cc.

Conclusions. — Il s'agit d'un malade présentant une sclérose généralisée rénale, pulmonaire et cardiaque, qui en même temps est hypertendu, arrivé à la période de décompensation cardiaque avec un pouls lent paroxystique. La digitale étant contre-indiquée, à cause de la bradycardie, il reçoit de l'anodinine qui réussit à remonter la diurèse de 500 à 3.200 et le pouls de 48 à 68. Les œdèmes fondent et tous les signes fonctionnels disparaissent. L'adonidine a eu peu de prise sur la tension artérielle mais par contre avait une légère action sur le rythme du cœur, puisqu'elle a pu accélérer le pouls, quoique d'une manière transitoire, car le malade présentait de temps en temps de la bradycardie.

Observation VIII

(*Empruntée à MM. Harvier et Schedrovitsky*).

Hospice Bicêtre, salle Laënnec, nº 22.

Hypertension artérielle sans azotémie et albuminurie.

Asystolie (gros œdèmes, hydrothorax, bruit de galop souffle systolique mitral fonctionnel, arythmie.)

Malade, âgée de 78 ans. entre à l'hôpital le 12 mars 1926 pour des œdèmes et étouffements.

Antécédents personnels : aucune maladie antérieure; pas de rhumatisme articulaire aigu.

Histoire de la maladie actuelle : depuis plusieurs années

la malade ressent de la dyspnée d'effort et elle a été déjà plusieurs fois enflée, mais sous l'action de la digitale tous les signes cardiaques s'amendaient. Le 12 mars elle entre à Bicêtre pour les mêmes phénomènes.

Examen de la malade : on se trouve en présence d'une femme très dyspnéique et cyanosée. On note des œdèmes rouges durs, ayant l'aspect des œdèmes de cardiaques.

Cœur : on note à la palpation que la pointe est déviée à gauche et bat dans le 6e espace. Pas de frémissement. L'auscultation révèle un bruit de galop gauche et un souffle systolique mitral sans propagation vers l'aisselle, en plus on note de nombreuses extra-systoles qui se confondent et donnent l'impression d'une arythmie complète.

A la base du cœur on note un clangor diastolique net sans souffles orificiels.

Poumons : on note de la submatité à la base gauche avec abolition de vibrations vocales. La ponction exploratrice ramène un liquide clair qui après l'examen montre qu'il s'agit d'un épanchement mécanique. Râles sous-crépitants disséminés aux deux bases.

Foie : douloureux et déborde de trois travers de doigts les fausses côtes.

Abdomen : pas d'ascite, ni circulation collatérale.

Gros œdèmes aux membres inférieurs.

Urines : oligurie : 250 ; albumine —: sucre : —. Pouls très irrégulier et bat à 98. Tension artérielle de 20-12 (Vaquez).

Traitement suivi : le 13 mars 1926, la première injection de 8 mmgr. d'adonidine est pratiquée, Sous l'action de cette injection la diurèse monte le lendemain à 2.100 cc. et le pouls tombe à 75, presque régulier. Une 2e injection est faite à la même dose qui d'ailleurs ne change pas la marche de la diu-

rèse. Une 3e injection est pratiquée après un jour d'intervalle. Après la 2e piqûre déjà la malade a présenté quelques nausées et même des vomissements. Lors de la 3e injection la malade fut prise de vomissements bilieux très abondants et de diarrhée. Ces accidents nous ont obligé à arrêter le traitement. En même temps son pouls est tombé à 44.

La diurèse baissait également et l'état de la malade est devenu mauvais. Deux jours après elle reçoit 70 gouttes de digitaline « per os » en 4 jours, sans que son état change et la diurèse, au contraire, baissait de plus en plus. On lui fait trois injections successives d'ouabaïne à la dose de 1/4 de mmgr. sans aucune action également. Depuis ce temps tout traitement toni-cardiaque est suspendu.

Conclusions. — Il s'agit d'une malade hypertendue sans azotémie ni albuminurie, qui a déjà fait à plusieurs reprises des poussées d'asystolie qui cédaient à la digitale. La même malade se présente devant nous avec un syndrome ventriculaire gauche, et, sous l'influence de l'adonidine, fait une poussée de diurèse montant de 250 à 2.200 cc, mais à la suite de la 3e injection elle présente de la diarrhée et de vomissements, nécessitant la suppression immédiate du traitement. Cette malade, qui a encore réagi à l'adonidine reste réfractaire à l'action de la digitale, donnée aux doses fortes et à l'ouabaïne. C'est un cas d'asystolie irréductible des vieillards où tout traitement reste infructueux. La digitaline a provoqué également de la bradycardie puisque son pouls se maintient dans

les environs de 45. Ce fait nous montre l'état grave de défaillance du myocarde. Ici cependant l'adonidine a donné encore des résultats meilleurs que les autres toni-cardiaques.

Observation IX

(*Empruntée à MM. Harvier et Schedrovitzky*)

Hospice Bicêtre, salle Laënnec, n° 14.

Insuffisance mitrale rhumatismale.

Insuffisance cardiaque.

Malade, Mme T..., âgée de 79 ans, entre à l'hôpital le 19 avril 1926 pour œdèmes des membres inférieurs et pour de la dyspnée intense.

Antécédents personnels : rhumatisme articulaire aigu à 18 ans avec des récidives. Erysipèle à 40 ans.

Histoire de la maladie actuelle : il y a seulement un an que la malade a commencé à se sentir essoufflée au moindre effort et présenta des œdèmes des membres inférieurs. Elle fut traitée par la digitale qui fit rétrocéder les enflures ainsi que la dyspnée. Depuis l'année dernière elle a eu quatre crises d'asystolie, toutes les quatre guéries par la digitale. La dernière crise eut lieu à l'hospice Bicêtre. Cette même malade entre de nouveau dans le service de M. Harvier pour les mêmes symptômes.

Examen de la malade : on se trouve en présence d'une malade très dyspnéique; légèrement cyanosée avec des varicosités aux pommettes.

Cœur : la pointe bat dans le 5e espace sur la ligne mamelonnaire. A l'auscultation on entend un souffle systolique en jet

de vapeur se propageant vers l'aisselle, de plus on note une tachyarythmie complète; à la base les bruits sont normaux. La percussion permet de déceler un cœur légèrement augmenté de volume, surtout à droite du sternum.

Poumons : on entend des râles sous-crépitants aux deux bases avec des râles de bronchite disséminés. A droite on trouve un foyer de liquide, probablement hydrothorax. La ponction retire un liquide clair jaunâtre.

Foie : légèrement augmenté de volume et sensible à la palpation.

Membres inférieurs : on note des œdèmes rouges, durs, d'origine cardiaque.

Urines : albumine : +; sucre : —; quantité : 250 cc.

Tension artérielle : 13 1/2-10. Pouls irrégulier à 90.

Signes fonctionnels : une grosse dyspnée, de l'insomnie et toux.

Thérapeutique suivie : avril une injection de 5 mmgr. d'adonidine est pratiquée. Le 21 avril, la malade se sent mieux; la diurèse monte à 1.500 et la dyspnée diminue notablement; le 22 avril diurèse de 2.500, le pouls est plus ample mais toujours irrégulier; la tension artérielle reste à peu près sans modification, sauf une tendance vers l'abaissement de Mn. Le 23 avril, diurèse de 2.400; les signes physiques s'atténuent beaucoup; tels les œdèmes et l'hydrothorax. Les signes fonctionnels s'amendent également et l'amélioration continue. Les jours suivants la diurèse se maintient entre 2.000 et 2.500. Il est à noter que la même malade a reçu, lors de son dernier séjour à Bicêtre, une injection de 5 mmgr. d'adonidine pour voir si ce médicament augmenterait la diurèse, mais comme elle n'avait pas d'œdèmes, ni de troubles cardiaques, l'adonidine resta sans action sur la diurèse.

Les jours suivants la diurèse monte jusqu'à 3.200 cc. et se maintient ainsi pendant 5 jours. Tous les œdèmes et les troubles fonctionnels ont totalement disparu.

Conclusions. — Il s'agit d'une malade atteinte d'insuffisance mitrale, arrivée à la période de l'insuffisance cardiaque. L'adonidine, injectée chez cette femme en dehors de toute insuffisance cardiaque, n'a pu augmenter la diurèse; au contraire, la même dose injectée deux semaines plus tard, mais en pleine insuffisance cardiaque avec des œdèmes a pu rapidement élever la diurèse de 250 cc. à 2.500 et 3.200 avec disparition complète de troubles fonctionnels. Cette observation démontre, d'une manière saisissante, que l'adonidine n'est diurétique que chez les cardiaques qui présentent des œdèmes et des troubles de l'équilibre circulatoire.

Observation X

(*Personnelle*).

Hospice Bicêtre, salle Crozatier, n° 9.

Sclérose pulmonaire.

Insuffisance cardiaque.

Le malade, âgé de 70 ans, entre à Bicêtre le 19 avril 1926 pour étouffements et pour dyspnée intense.

Antécédents personnels : influenza à 19 ans. Fluxion de poitrine en 1900. De nombreuses congestions pulmonaires

L'an dernier une pleurésie séro-fibrineuse. Rhumatisme chronique déformant.

Histoire de la maladie actuelle : Depuis un an seulement le malade a remarqué que le moindre effort gênait sa respiration et que les nuits il étouffait. En même temps les œdèmes malléolaires ont fait leur apparition. Le malade fut traité dans divers services et les troubles cardiaques disparaissaient avec la digitale. Le malade entre le 19 avril pour les mêmes phénomènes à Bicêtre.

Examen du malade : on se trouve en présence d'un malade très oppressé, avec un teint cyanosé.

Cœur : on entend la pointe dans le 5e espace gauche, en dehors du mamelon et la percussion décèle une augmentation transversale du cœur. A l'auscultation on entend une tachyarythmie complète sans aucun souffle orificiel. A la base rien d'anormal à signaler.

Poumons : Des râles sous-crépitants aux bases avec de nombreux râles de bronchite. Pas d'hydrothorax.

Foie : pas augmenté de volume; légèrement sensible.

Abdomen : pas de circulation collatérale ni ascite.

Membres inférieurs : des œdèmes étendus jusqu'aux racines des cuisses.

Urines : albumine — : sucre : — ; quantité : 50o, foncées. Tension artérielle : 14-9 (Vaquez). Pouls très irrégulier et bat à 110.

Signes fonctionnels : le malade est très dyspnéique et présente de l'insomnie rebelle. Tousse souvent.

Traitement suivi depuis l'entrée à l'hôpital. Le 21 avril une injection de 5 mmgr. d'adinidine est faite. Le 22 avril la diurèse monte à 1.000, les troubles fonctionnels s'atténuent et les œdèmes commencent à diminuer. Le 23 avril la diurèse

est de 2.000, la malade accuse une sensation de bien-être et les œdèmes diminuent notablement. La tension artérielle monte légèrement et atteint 15 mx. Le pouls reste toujours arythmique, mais les bruits sont mieux frappés. L'amélioration continue, les œdèmes ont presque totalement disparu et la guérison ne tarde pas à se manifester.

Les 24 et 25 avril la diurèse se maintient dans les environs de 2.000-2.200 cc.; le pouls à 95, mais irrégulier. Tous les signes fonctionnels ont disparu et les œdèmes totalement fondu.

Conclusions. — Il s'agit d'un scléreux pulmonaire, qui a fait un épisode d'insuffisance cardiaque se manifestant par de gros œdemes, dyspnée, de la cyanose et la tachyarythmie. L'adonidine a pu rapidement déclencher une diurèse abondante et durable mais restait sans action sur le pouls et sur la tension artérielle.

CONCLUSIONS

I. L'adonidine est le glucoside, extrait de la plante adonis vernalis, et représente toute son activité.

II. L'adonidine doit être préférée aux préparations galéniques, car avec des doses moindres on obtient des résultats plus constants.

III. La solution aqueuse à 1 /200 de l'adonidine est parfaitement injectable par voie intraveineuse.

IV. La dose thérapeutique utile est de cinq milligrammes par voie veineuse dose nécessaire et suffisante pour provoquer une diurèse abondante. Une seule injection suffit le plus souvent.

V. L'adonidine est un diurétique *puissant, rapide et durable* et agit comme tel chez les malades en état d'insuffisance cardiaque avec des œdèmes. En dehors de ces circonstances elle n'est pas diurétique.

VI. L'adonidine est un cardio-tonique systolique secondaire; elle est capable de renforcer les systoles ventriculaires sans influencer le rythme.

VII. L'adonidine peut être employée d'emblée chez les cardiaques en état d'insuffisance avec des œdèmes,

sans aucune purgation préalable ni ponction des hydropisies.

VIII. L'adonidine peut être employée secondairement chez les malades déjà traités par d'autres toni-cardiaques (digitales, ouabaïne) dans les circonstances suivantes :

a) Dans les cas où, après une cure digitalique, il faut soutenir le cœur et la diurèse.

b) Dans les cas où, après une cure de digitale, la tension artérielle s'élève, le pouls se ralentit, mais la diurèse ne s'amorce pas.

c) Dans les cas où la digitaline n'agit plus, ou bien risque de devenir dangereuse, comme dans la dégénérescence graisseuse du cœur, dans les formes avancées de l'insuffisance cardiaque et dans celles où elle est contre-indiquée.

IX. La cachexie cardiaque est la seule contre-indication à l'emploi de l'adonidine par voie intraveineuse.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*
H. ROGER. GILBERT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

1. **Altmann**. — *Semaine médicale*, 1884 et *Soc. Méd. Interne*, Berlin, juin 1884.

1*bis* **Arnaud**. — *Gazette des Praticiens*, Lille, 1913, p. 334-337.

2. **Biau**. — Adonis Vernalis dans le traitement des maladies du cœur. (*Thèse de Lyon*, 1907).

3. **Bouchardat**. — *Annuaire de Thérapeutique*, 1885.

4. **Bretin**. — Adonis Vernalis et ses falsifications. (*Thèse de Lyon*, 1921).

5. **Brissmoret**. — Essais sur nos préparations galéniques. Lab. Dausse, 1909.

6. **Bubnow**. —*St-Péter. Med. Wochen.*, 1879, p. 1.

7. — *Ibid.*, 1980, p. 306.

8. **Cervello**. — *Archives italiennes de Biologie*, 1882.

9. **Chevalier**. — *Bull. et Soc. Thérap.*, 22 janvier 1913, p. 308-309.

10. **Citron**. — *Berliner Med. Zeitschrift*, 1922, n° 43, p. 1285-87.

11. **Durand**. — Essai sur l'action comparée des médicaments cardiaques. (*Thèse de Paris*, 1885, n° 372).

12. **Fuckelmann**. — Contribution à la connaissance des constituants et des propriétés de l'Adonis Vernalis. (*Apot. Zeit.*, 1912, p. 27, 83).

13. **Guiriet.** — Etude physiologique et thérapeutique de l'Adoninde et de l'adonidine. (*Thèse de Nancy*, 1888. nº 276).

14. **Hare Hobart.** — A study of physiological and therapeutic effects of Adonidine. (*Ther. Gazette*, 1886).

14*bis* **Harvier** et **Schedrovitsky.** — Action thérapeutique des injections intra-veineuses d'adonidine. (*Bull. et Mém. de Soc. Médicale des Hôpitaux*, Paris, nº 19, 3 juin 1926).

— — Action diurétique des injections intraveineuses d'adonidine chez les cardiaques. (*Bulletin gén. Thérapeutique*, juillet 1926).

15. **Huchard.** — Thérap. appliquée (A. Robin).

16. — Traité des maladies du cœur.

17. **Henneton.** — L'Adonis Vernalis dans l'asystolie et dans les néphrites. (*Thèse de Lille*, 1909, nº 23).

18. **Henryjean** et **Honoré.** — *Mem. de l'Acad. royale de Belgique*, 1909, juin p. 363-69.

19. **Lemoine.** — *Bull. Soc. Thér.*, 1912 et *Bull. et Mém. Soc. Hôpitaux*, Paris, 1912, p. 687.

20. **Linderos.** — *Annales de Chimie de Leibig*, t. CLXXXII.

21. **Lesage.** — *Bull. Soc. de Biologie*, 1884, p. 479.

22. **Mercier.** — Les nouveaux remèdes, 1914. (*Bull. Therapeut.*, 1914, p. 133-36).

22*bis* **Müller.** — *Therapie der Gegenwart*, 1922, p. 39.

23. **Mutterer.** — *Lyon médical*, 1905.

24. **Mordagne.** — Etude sur l'Adonis Vernalis. (*Thèse de Pharm.*, Paris, 1885).

25. **Oliver Thomas.** — *The Lancet*, 1888.

26. **Rassetti.** — *Bull. de Soc. de Biologie*, 1884, p. 479.

27. **Rock.** — *Archives des maladies du cœur*, 1913, p. 390-396.

28. **Rock** et **Viki**. — *Semaine Médicale*, novembre 1911.
29. **Rock** et **Cramer** — *XVII Inter. Con. Med.*, 1914, p. 5, 239.
30. **Segond**. — *Thèse de Genève*, 1912.
31. **Schmidt**. — *Amer. Jour. of phar.*, 1920, octobre p. 363-366.
32. **Stern**. — *Annales de Merck*, 1900.
33. **Von Norden**.— *Munch. Med. Wochenschrift*, 1922, p. 745.
34. **Wilson**. — *Preleminary note on adonidine (Med. News*, 1888).
35. — *Revue des Sciences médicales*, t. XXVIII, 1889.

Imp. Les Presses Modernes, 45, rue de Maubeuge — Paris IX^e^